

CLASIFICACIÓN DE SUB-TIPOS DE ATROFIA MUSCULAR ESPINAL TIPO 1 Y 2 SEGÚN CAPACIDAD VITAL Y EVALUACIONES RESPIRATORIAS ESPECÍFICAS

CLASSIFICATION OF SUBTYPES OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY TYPE 1 AND 2 ACCORDING TO VITAL CAPACITY AND SPECIFIC RESPIRATORY ASSESSMENTS

Gloria Concepción GIMÉNEZ¹, Francisco Javier PRADO-ATLAGIC².

¹Kinesiología y Fisioterapia, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, San Lorenzo – Paraguay.

² Departamento de Pediatría Campus Centro Universidad de Chile, Servicio de Pediatría Hospital Clínico San Borja Arriarán, Santiago – Chile.

Cómo citar este artículo: Giménez GC, Prado-Atalgic FJ. Clasificación de sub-tipos de atrofia muscular espinal tipo 1 y 2 según capacidad vital y evaluaciones respiratorias específicas. Medicina Clínica y Social. 2019;3(3):73-81.

RESUMEN

Introducción: La Atrofia Muscular Espinal es una enfermedad del asta anterior de la medula espinal, causada por síntesis insuficiente de la proteína de supervivencia de la motoneuronas. La debilidad muscular lleva a una disminución progresiva de la capacidad vital y de flujos medibles durante la tos. La intensidad y precocidad se vincula con los grados de afectación de grupos musculares respiratorios. **Metodología:** estudio observacional, descriptivo, retrospectivo. La población accesible fue de pacientes diagnosticados con Atrofia Espinal, atendidos en el Hospital de Clínicas-San Lorenzo. **Resultados:** Fueron incluidos 28 evaluaciones respiratorias de 22 pacientes, el 68 % fue del sexo masculino, la edad promedio fue de $4 \pm 3,8$ años, 75 % de las evaluaciones correspondieron al tipo 2 y 25 % al tipo 1, 95 % de los pacientes con Tipo 2, correspondieron al subtipo B y 5 % al Subtipo A, 57 % de los pacientes Tipo 1, correspondieron al subtipo A de los cuales el 100 % presentó dependencia a Asistencia Mecánica Ventilatoria, 75 % están traqueotomizados. El 43% restante correspondió al subtipo B. La Capacidad Vital en los tipo 1, fue menor de 100 ml (rango 70-150ml); en los tipo 2, rango 100 -1860 ml, dependiendo de la edad del debut y de la presencia de respiración paradójica. Todos los pacientes con AME Tipo 1 tuvieron flujo pico tosido < 100 L/M. 43 % de los Tipo 2 entre 160-270 L/M; 9 % 100-150 L/M y 48 % < 100 L/M. **Discusión:** las formas clínicas más severas de AME, en especial aquellas con respiración paradójica tienen capacidad vital y flujos picos tosidos menores. Estos únicos parámetros son esenciales para el pronóstico funcional y vital de estos pacientes. La sub-clasificación de la Atrofia Espinal tipo 1 y 2, se asocia fuertemente con la Capacidad Vital/ Flujo pico tosido. No incluirlos como valoración estándar, resta posibilidad de tratamientos oportunos.

Palabras clave: atrofia espinal muscular; capacidad vital; flujo pico tosido; músculos respiratorios; alteraciones respiratorias.

ABSTRACT

Introduction: Spinal Muscular Atrophy is a disease of the anterior horn of the spinal cord, caused by insufficient synthesis of the motor neuron survival protein. Muscle weakness leads to a progressive decrease in vital capacity and measurable flows during cough. The intensity and precocity is linked to the degrees of involvement of respiratory muscle groups. **Methodology:** observational, descriptive, retrospective study. The accessible population was patients diagnosed with Spinal Muscular Atrophy, treated at the Hospital de Clínicas-San Lorenzo. **Results:** 28 respiratory evaluations of 22 patients were included, 68% were male; average age was 4 ± 3.8 years, 75% of the evaluations corresponded to type 2 and 25% to type 1, 95% of patients with Type 2, corresponded to subtype

B and 5% to Subtype A, 57% of Type 1 patients, corresponded to subtype A of which 100% had dependence on Ventilatory Mechanical Assistance, 75% are tracheostomized. The remaining 43% corresponded to subtype B. The Vital Capacity in type 1 was less than 100 ml (range 70-150ml); in type 2, range 100-1860 ml, depending on the age of the debut and the presence of paradoxical breathing. All patients with SMA Type 1 had peak flow cough <100 L / M. 43%, type 2, between 160-270 L / M; 9% 100-150 L / M and 48% <100 L / M. **Discussion:** the most severe clinical forms, especially those with paradoxical breathing have minor vital capacity and cough peak flows. These unique parameters are essential for the functional and vital prognosis. The sub-classification of Spinal Atrophy type 1 and 2 is strongly associated with the Vital Capacity / Cough Peak Flow. Not including them as standard assessment, subtracts the possibility of appropriated treatments.

Keywords: spinal muscular atrophy; vital capacity; peak cough flow; respiratory muscles; respiratory disturbances.

INTRODUCCIÓN

La Atrofia Muscular Espinal (AME) es una enfermedad del asta anterior de la medula espinal, causada por la síntesis insuficiente de la proteína de supervivencia de la motoneuronas (SMN), debido a una delección específica de los exones 5, 6 o 7 en el gen SMN1 en el cromosoma 5q13, con el consecuente defecto en la transcripción del gen SMN1. Si bien los genes SMN1 y SMN2 codifican la misma proteína, la mayoría del segmento mensajero del exón 7 del ARN mensajero del producto del gen SMN2 no es funcional. Cuando no hay un gen SMN1 presente, cuantas más copias del gen SMN2, más proteína SMN funcionales produce y más leve es la condición. De hecho, las personas con 5 o 6 copias de SMN2 pueden no verse afectadas fenotípicamente. Alrededor del 58 % de todos los AME son de tipo 1, 29 % de AME 2, 13 % de AME 3 y menos del 1 % de AME4 (1,2).

La AME es la enfermedad Neuromuscular más común de los recién nacidos hipotónicos y afecta a 1 por 6000 a 10 000 nacimientos (3). La gravedad de la AME varía de la apnea perinatal y dependencia definitiva de ventilación mecánica continua hasta la aparición de debilidad muscular en edad adulta (4).

Generalmente el compromiso respiratorio es más intenso en músculos espiratorios, como también en músculos inspiratorios de la pared torácica, manteniendo capacidad de trabajo diafragmático. Esto, lleva a que los pacientes con AME tengan mejor CV en posición supina, para permitir movimiento de caja torácica inferior. Sin embargo, en formas más graves, independiente del inicio de la enfermedad, esta debilidad exagerada de músculos de caja torácica, con mejor funcionalidad diafragmática genera, en un tórax complaciente, como sucede en niños pequeños, respiración paradójica o paradojal. Esto es, por defecto de la bomba respiratoria y no por obstrucción de vía aérea superior. En esta condición, pese a intentar mantener presiones transpulmonares mayores, existe notable disminución de capacidad residual funcional, como de capacidad inspiratoria. Cuando la CV es menor del 30 %, se relaciona con aparición de microatelectasias, que sumadas, restan aún más CV, a la inducida por la insuficiencia muscular inspiratoria (2).

La AME fenotípica 1 se define por incapacidad para sentarse independientemente; tipo 2, por capacidad de sentarse, pero no caminar; tipo 3, por la capacidad de caminar por algún tiempo; y tipo 4, por inicio en adultos (5,6). El inicio de presentación clínica, es más precoz según la severidad, debutando antes de los 6 meses los pacientes con AME tipo 1 y antes de los 18 meses los pacientes con AME tipo 2 (1,2). Los pacientes con AME tipo 1, consecuentemente

tienen compromiso de músculos inervados bulbares generalmente antes del año, tienen su primer evento de insuficiencia respiratoria, habitualmente secundaria a infección respiratoria aguda alta (ITRA), antes del año de vida y mueren sin soporte ventilatorio antes de los 18 meses de vida (2).

La debilidad muscular lleva a disminución progresiva de capacidad vital (7), la intensidad y precocidad se vincula con grados de afectación de grupos musculares inspiratorios, espiratorios y deglutorios (8).

La Capacidad Vital (CV) de llanto normal desde el nacimiento hasta los 10 días de edad es 85 a 105 ml (9) y llega a más de 200 ml al año de edad. La CV supera 1000 ml a los 5 años y 2000 ml a la edad de 8 años (10). En sujetos normales, se alcanza el pico máximo de CV entre los 19 y 20 años de edad y luego empieza a disminuir 1 a 1,2 % por año (11). Los pacientes con AME tipo 1 alcanzan una meseta de CV < de 200 ml, y aquellos con CV > 200 ml (AME 1c), persisten con cierto grado de autonomía ventilatoria más allá de los 10 años. Los valores de CV logrados en pacientes con AME tipo 2, depende de la existencia de respiración paradojal (2).

Después de los 6 meses de edad los niños con AME 1 (tipos B, C) tienden a desarrollar insuficiencia respiratoria aguda (IRA) como resultado de interurrencia de ITRA o broncoaspiración, son intubados y solo 6 % de las extubaciones convencionales son exitosas (1). Siguiendo el Protocolo del Dr. John Bach y su equipo, este tipo de pacientes pueden ser extubados exitosamente a soporte ventilatorio no invasivo (SVN) (1,12, 13, 14).

Una CV de 250 ml se asocia con destete del ventilador diurno, mientras que pacientes con CV más baja tienden a permanecer en ventilación mecánica (15, 16). Se correlaciona CV con gravedad del deterioro muscular y con pronóstico para respiración autónoma. En pacientes con AME esto ha sido descrito y estudiado claramente por Bach y Cols (2) y los mismos relacionan la CV con los 4 fenotipos clínicos de la AME. El AME tipo I fue diferenciado en 3 subtipos según gravedad de las alteraciones respiratorias y mediciones de la CV:

- AME tipo I A: con inicio antes de 4 meses de edad, dependencia continua a ventilación mecánica y pérdida de ingesta oral antes de 6 meses de edad.
- AME tipo I B: con inicio antes de 4 meses de edad, CV máxima observada < 200 ml, fallo respiratorio agudo antes de 12 meses de edad, pérdida de ingesta oral antes de 12 meses de edad, y la dependencia continua a la ventilación mecánica se presenta antes de los 10 años.
- AME tipo I C: con inicio antes de 6 meses de edad, CV > 200 ml, sin fallo respiratorio agudo antes de 12 meses de edad, sin pérdida de ingesta oral antes de 12 meses de edad y alcanza 10 años de edad sin dependencia continua de ventilación mecánica.

Siguiendo la misma línea de investigaciones el AME Tipo 2 se subdivide en:

- AME tipo 2 A: Grave con respiración paradojal.
- AME tipo 2 B: Menos grave sin respiración paradojal.

El propósito de este trabajo es describir las mediciones funcionales de CV/PFT en los tipos de AME de mayor prevalencia y severidad para asociarlas con la presentación fenotípica y autonomía ventilatoria.

METODOLOGÍA

Estudio observacional, descriptivo de corte transversal, población accesible pacientes diagnosticados con Atrofia Espinal que forman parte del Programa de evaluación y seguimiento de pacientes con Enfermedades Neuromusculares realizado por el Departamento de Rehabilitación Cardiorrespiratoria del Hospital de Clínicas de la Universidad Nacional de Asunción. Fueron incluidos pacientes con diagnóstico de Atrofia Espinal tipo 1 y tipo 2 de ambos sexos en etapa infanto-juvenil, se excluyeron pacientes con Atrofia Espinal Tipo 3 y 4.

Tamaño de muestra constituido por 35 evaluaciones respiratorias realizadas entre los años 2017 al 2019, se utilizó estadística descriptiva para todas las variables, tabla de frecuencias y porcentaje.

Cuatro de los pacientes con AME Tipo 1 y un paciente con AME Tipo 2 accedieron a estudios específicos para saber el número de copias de SMN2, todos presentaban 2 copias, de los cuáles cuatro recibieron tratamiento con fármacos específicos, 3 con AME Tipo 1 con Nursinersen® (tres o más aplicaciones) (21) y 1 con AME Tipo 2 con Zolgensma® (vector viral adeno-asociado serotipo 9 que contiene el gen SMN humano).

Fueron considerados los siguientes parámetros: Diagnóstico médico, edad, peso, saturación arterial de oxígeno (SaO₂), dióxido de carbono final espirado (CO₂ ET), capacidad vital (CV), Flujo Pico Tosido (FPT), dependencia continua o parcial a la asistencia respiratoria mecánica (ARM), traqueostomía, falla respiratoria aguda, respiración paradójica. La Capacidad Vital fue medida por un Ventilómetro (marca Wright, Ferraris Ltd.), incluyendo la CV durante el llanto en lactantes y niños pequeños, fue registrada la máxima medición alcanzada en 3 intentos o más.

Se utilizó un capnógrafo (marca NONIN, Medical Inc.) para la medición del CO₂ET. El flujo pico tosido fue medido por un flujómetro espiratorio (Mini Wrigth) a través de piezas bucales descartables para cada paciente.

Para la realización de este estudio se respetaron los principios básicos de la ética: autonomía, el respeto, el principio de beneficencia y de justicia. Todos los padres/tutores de pacientes menores de edad, decidieron ingresar voluntariamente al Proyecto de evaluación, tratamiento y seguimiento de pacientes con Enfermedades Neuromusculares aprobado por el Consejo Superior de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción.

RESULTADOS

Cumplieron los criterios de inclusión 28 evaluaciones respiratorias, de 22 pacientes, 68 % del sexo masculino. La edad promedio fue $4 \pm 3,8$ años, 75 % de las evaluaciones correspondieron a AME tipo 2 y 25 % a AME tipo 1. Los pacientes evaluados presentaron niveles normales de SaO₂ y CO₂ET en mediciones durante la vigilia.

Los pacientes con AME Tipo 1 tuvieron FPT inferior a 100 L/M o no testable. Cuarenta y tres por ciento de los pacientes con AME Tipo 2 tuvieron entre 160 a 270 L/M de FPT, 9 % de 100 a 150 L/M y 48 % FPT menor a 100 L/M.

Teniendo en cuenta las características clínicas y evaluaciones respiratorias específicas, 95 % de los pacientes con AME Tipo 2, correspondieron al subtipo B y 5% al Subtipo A. Cincuenta y siete por ciento de los pacientes con AME Tipo 1, correspondieron al subtipo A, de los cuales el 100 % presentó dependencia a ARM y 75 % de los mismos están traqueotomizados mientras que 43 % de los pacientes con AME Tipo 1 correspondieron al subtipo B.

TABLA 1. RESULTADOS DE MEDICIONES RESPIRATORIAS ESPECÍFICAS (n= 28)

Edad	Peso (kg)	CV (ml)	FPT (L/m)	Subtipo	Resp. Paradojal	Traqueo.	ARM
2 a	13	300	<100	AME 2B	NO	NO	NO
4 a	22	400	<100	AME 2B	NO	NO	NO
2 a	9,4	100	<100	AME 2A	NO	NO	NO
3 a	10	300	<100	AME 2B	NO	NO	NO
1 a	7	90	< 100	AME 1B	NO	SI	NO
2 a	10,2	200	<100	AME 2B	NO	NO	NO
2 a	10,2	200	<100	AME 2B	NO	NO	NO
7 m	6.6	150	<100	AME 1A	SI	SI	SI
6 m	7	70	<100	AME 1B	NO	No	NO
10 a	27	1250	190	AME 2B	NO	NO	NO
8 a	21	600	<100	AME 2B	NO	NO	NO
9 a	27,5	900	160	AME 2B	NO	No	NO
9 a	29	1005	180	AME 2B	NO	NO	NO
6 a	17	590	140	AME 2B	NO	No	NO
6 a	20	800	100	AME 2B	NO	NO	NO
9 a	35	1780	250	AME 2B	NO	NO	NO
9 a	35	1860	205	AME 2B	NO	No	NO
6 a	36	1340	170	AME 2B	NO	NO	NO
8 a	14	500	< 100	AME 2B	NO	NO	NO
4 a	17	810	< 100	AME 2B	NO	NO	NO
4 a	17	1050	160	AME 2B	NO	NO	NO
10 a	39	1210	180	AME 2B	NO	NO	NO
10 a	41	1100	160	AME 2B	NO	NO	NO
8 m	9	300	< 100	AME 2B	NO	NO	NO
8 m	7,2	100	<100	AME 1A	SI	SI	SI
8 m	6,2	100	< 100	AME 1A	SI	SI	SI
8 m	7	100	< 100	AME 1A	SI	NO	NO
7 m	8	100	< 100	AME 1B	NO	NO	NO

Nueve pacientes (41%) mayores de 6 años con AME tipo 2, tenían cifoescoliosis lumbotorácica con ángulo de Coob mayor a 30 grados, cifoescoliosis moderada.

DISCUSIÓN

Aunque la AME puede afectar a cualquier género, los resultados presentados tienen una predominancia en el sexo masculino, coincidiendo esto con otros estudios realizados (16, 17). La mayoría de pacientes con AME Tipo 1 fueron diagnosticados después de los 5 meses de vida,

en Paraguay la detección de la AME es más tardía en relación a otros países, por falta de medios de diagnóstico, como son el estudio específico de delección homocigota del exon 7 del gen SMN1 por técnica de PCR-RFLP (polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción) o aquellas destinadas a cuantificar número de copias de genes SMN1 y SMN2 a través de técnicas de MLPA (del inglés *multiplex ligation dependent probe amplification*). Con consecuente deficiencia en el tratamiento integral referente a los cuidados estándares tanto respiratorios como ortopédicos del raquis (20) y oportunidad para tratamientos farmacológicos que pueden variar la historia natural de la enfermedad (21).

Los niveles normales hallados de SaO₂ y CO₂ET, pese a los valores bajos encontrados de CV y PFT en pacientes no dependientes de ARM, demuestra que pese a existir deterioro funcional respiratorio, los pacientes mantienen la indemnidad diafragmática, propia de esta enfermedad, que permite que salvo tengan interurrencias, generalmente infecciones respiratorias agudas banales, no presentan insuficiencia respiratoria aguda sobre insuficiencia ventilatoria (1). Los altos niveles de dependencia y como los pacientes frecuentemente tienen ausencia de autonomía ventilatoria y son frecuentemente traqueostomizados en el medio latinoamericano (21), coincide con otras publicaciones de la realidad regional, pese a existir recomendaciones distintas de otros grupos, entro de los cuales participamos (12,13,14).

Este hallazgo de monitorización no invasiva, así como los bajos niveles de FPT coinciden con otro estudio publicado anteriormente sobre pacientes con enfermedades neuromusculares en seguimiento por el Departamento de Rehabilitación Cardiorespiratoria del Hospital de Clínicas (17). Los problemas respiratorios son la primera causa de muerte en ENM (19), la incapacidad para expulsar de forma efectiva las secreciones, llevan a alteraciones de la ventilación alveolar y en la protección de la vía aérea, que constituye la principal causa de morbimortalidad (17).

Los hallazgos de las mediciones funcionales de la CV y PFT, como su relación con la severidad de la expresión fenotípica en esta enfermedad, son similares con los verificados casi 10 años atrás por Bach et al (2). Aunque, no hay registros reportados en Latinoamérica de estas sencillas evaluaciones, realizables en forma ambulatoria, para pacientes con AME de presentación más agresivas. De hecho, revisiones recientes en Chile, referidas a las características clínicas y de los cuidados de estos pacientes, como recomendaciones respiratorias específicas las obvian completamente (22 y 23). El aporte más sustantivo de nuestra experiencia, en consecuencia, no se asocia con la novedad de los hallazgos sino con alertar a los profesionales de la salud, vinculados a los cuidados de estos pacientes, como a sus familias, de la importancia de estas mediciones rutinarias, más aún, cuando existen recomendaciones de estudios de alto costo como las polisomnografías (23), que no aportan en la toma de decisión. A diferencia de la verificación de respiración paradójica y parámetros funcionales que ya hemos descrito que sí permiten tomar decisiones terapéuticas como soporte respiratorio no invasivo (1, 12, 13,14).

Teniendo en cuenta las mediciones de CV, más de la mitad de los pacientes con AME Tipo 1 evaluados en este estudio corresponden al subtipo A, presentando severo compromiso respiratorio, varias internaciones en Unidades de Cuidados Críticos, donde la mayoría de los mismos fueron traqueotomizados. Todos los pacientes traqueotomizados perdieron la autonomía respiratoria.

La mayoría de pacientes con AME Tipo 2, corresponden al subtipo B, no presentaron complicaciones respiratorias severas en forma precoz, sin embargo, dichos pacientes carecen de enfrentamiento diagnóstico y manejo quirúrgico oportuno, factores que determinan el aumento en sobrevida y calidad de vida relacionada con salud (18) y explican la prevalencia con edad promedio baja de nuestros pacientes con AME tipo 2.

Una elevada proporción de la totalidad de pacientes con AME, fundamentalmente tipo 2. Presenta como complicación de la hipotonía, deformidades del eje y rotación de la columna vertebral, con cifoescoliosis lumbotorácica, a lo menos moderada, que requerirá artrodesis posterior para su estabilización (18,20). Este evento junto con la insuficiencia respiratoria/ventilatoria aguda en pacientes con interurrencias respiratorias banales, son las principales causas de falla ventilatoria de bomba e intubación endotraqueal. La cifoescoliosis, puede ser abordada previamente a la cirugía con SVN y rehabilitación respiratoria. En el postoperatorio temprano, junto con técnicas de tos asistida mecánica, permite evitar la traqueotomía (14, 15, 16,17).

Varias son las limitaciones de nuestro estudio, una de ellas es que no hubo un seguimiento de la funcionalidad respiratoria de los pacientes desde el momento del diagnóstico, y que ningún paciente con AME tipo 1 era menor de 6 meses, contamos solo con datos de registro transversal, que impiden determinar el momento de la meseta de la CV, que contribuya a aproximarse de mejor manera al deterioro funcional, especialmente el momento de pérdida de la autonomía respiratoria y en consecuencia la dependencia del SVNI (2). Otra importante limitación, es no haber tenido estudios de oxicapnografía o CO₂ transcutáneo de tendencia para la valoración no invasiva de la hipoventilación asociada a insuficiencia ventilatoria por falla de bomba, inicialmente presentada durante el sueño (12, 13,14).

Pese a esto, los análisis de la CV observada, fueron mejorados con el análisis de los PFT en ambas categorías de AME tipo 1 y 2 y relacionadas con la presencia clínica de respiración paradojal. Esto es importante, dado que los valores observados en pacientes con AME tipo 2 son relacionables con los valores predichos de los percentiles inferiores para preescolares desde los 4 años (24). Una consideración similar debe hacerse para pacientes con AME tipo 1, dado que los registros obtenidos son similares a aquellos flujos exuflados en rango insuficientes para modelos simulados de insuficiencia respiratoria en pacientes similares, probando con diferentes programaciones de presiones y tiempos con equipos para la tos mecánica asistida (25). Es posible concluir que los pacientes con PEF AME tipo 2 < 150 LPM y AME tipo 1 < 100 LPM, tienen una baja capacidad tusígena autónoma. Esto junto a bajos registro de CV, especialmente en aquellos con respiración paradojal justifica la recomendación de uso de tos asistida mecánica y soporte ventilatorio no invasivo a lo menos nocturno en todos ellos, independiente de registros diurnos de Spo₂ y CO₂ espirado (1, 12, 13,14).

CONFLICTOS DE INTERÉS Y FUENTE DE FINANCIACIÓN

Los autores declaran no poseer conflictos de interés. Fuente de financiación: ninguna.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palomino MA, Castiglioni C, Palomino MA, Castiglioni C. Manejo respiratorio en atrofia muscular espinal: Cambio de paradigma en la era de las nuevas terapias específicas.

- Revista Chilena de Pediatría. 2018;89(6):685–93. <https://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062018005001208>
2. Bach JR. Management of patients with neuromuscular disease. 1a ed. Philadelphia, Pa.: Hanley & Belfus; 2004. 350 p.
 3. Niranján V, Bach JR. Noninvasive management of pediatric neuromuscular ventilatory failure. Crit Care Med. 1998;26(12):2061–5. <https://dx.doi.org/10.1097/00003246-199812000-00042>
 4. Bach JR, Tuccio MC, Khan U, Saporito LR. Vital capacity in spinal muscular atrophy. Am J Phys Med Rehabil. 2012;91(6):487–93. <https://dx.doi.org/10.1097/PHM.0b013e31824fa5dd>
 5. Ogino S, Wilson RB. Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics. Expert Rev Mol Diagn. 2004;4(1):15–29. <https://dx.doi.org/10.1586/14737159.4.1.15>
 6. Swoboda KJ, Prior TW, Scott CB, McNaught TP, Wride MC, Reyna SP, et al. Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. Ann Neurol. 2005;57(5):704–12. <https://dx.doi.org/10.1002/ana.20473>
 7. Chung KF, Mazzone SB. 30 - Cough. En: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King TE, Lazarus SC, Murray JF, et al., editores. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine (Sixth Edition). Philadelphia: W.B. Saunders; 2016. p. 497-514.e5
 8. Simonds AK. Respiratory support for the severely handicapped child with neuromuscular disease: ethics and practicality. Semin Respir Crit Care Med. 2007;28(3):342–54. <https://dx.doi.org/10.1055/s-2007-981655>
 9. Chiswick ML, Milner RD. Crying vital capacity. Measurement of neonatal lung function. Arch Dis Child. 1976;51(1):22–7. <https://dx.doi.org/10.1136/adc.51.1.22>
 10. Dugdale AE, Moeri M. Normal values of forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume (FEV 1-0), and peak flow rate (PFR) in children. Arch Dis Child. 1968;43(228):229–34. <https://dx.doi.org/10.1136/adc.43.228.229>
 11. Ferris BG, Whittenberger JL, Gallagher JR. Maximum breathing capacity and vital capacity of male children and adolescents. Pediatrics. 1952;9(6):659–70. [URL](https://doi.org/10.1593/1952-9-659).
 12. Salinas P, Prado F, Pinchak C, Herrero MV, Giménez GC, García C, et al. Cuidados respiratorios para pacientes con enfermedades neuromusculares. Numol Pediatr. 2017;12(3):103–13. [URL](https://doi.org/10.1016/j.numol.2017.03.003)
 13. Ysasi GCG, Prado F, Herrero MV, Bach JR. Alternativas de tratamiento en pacientes con patologías neuromusculares y afecciones respiratorias. An Fac Cien Méd. 2017;50(2):79–88. [URL](https://doi.org/10.1016/j.afcm.2017.02.002).
 14. Pinchak C, Salinas P, Prado F, Herrero M, Giménez G, García C, et al. Actualización en el manejo respiratorio de pacientes con enfermedades neuromusculares. Arch Pediatr Urug. 2018;89(1):40–51. <https://dx.doi.org/10.31134/ap.89.1.8>
 15. Bach JR, Gonçalves MR, Hamdani I, Winck JC. Extubation of patients with neuromuscular weakness: a new management paradigm. Chest. 2010;137(5):1033–9. <https://dx.doi.org/10.1378/chest.09-2144>
 16. Castiglioni C, Levicán J, Rodillo E, Garmendia MA, Díaz A, Pizarro L, et al. Atrofia muscular espinal: Caracterización clínica, electrofisiológica y molecular de 26 pacientes. Rev Méd Chil. 2011;139(2):197–204. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-9887201100020000>
 17. Morel YE, Giménez GC. Efectividad de la tos en pacientes con Enfermedad Neuromuscular atendidos en el Hospital de Clínicas-San Lorenzo. Med Clín Soc. 2019;3(1):14–8. [URL](https://doi.org/10.1016/j.mcs.2019.01.001).

18. Prado DF, Salinas EUP, García DC. Recomendaciones para la evaluación quirúrgica de la escoliosis en niños con enfermedad neuromuscular. *Neumol Pediatr.* 2010;5(2):67–73. [URL](#).
19. Servera E, Sancho J, Zafra MJ. Tos y enfermedades neuromusculares. Manejo no invasivo de las secreciones respiratorias. *Arch Bronconeumol.* 2003;39(9):418–27. [https://dx.doi.org/10.1016/S0300-2896\(03\)75418-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0300-2896(03)75418-0)
20. Mullender M, Blom N, De Kleuver M, Fock J, Hitters W, Horemans A, et al. A Dutch guideline for the treatment of scoliosis in neuromuscular disorders. *Scoliosis.* 2008;3:14. <https://dx.doi.org/10.1186/1748-7161-3-14>
21. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(18):1723–32. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1702752>
22. Alvarez K, Suarez B, Palomino MA, Hervias C, Calcagno G, Martínez-Jalilie M, et al. Observations from a nationwide vigilance program in medical care for spinal muscular atrophy patients in Chile. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2019;77(7):470–7. <https://dx.doi.org/10.1590/0004-282x20190073>
23. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(3):197–207. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.004>
24. Bianchi C, Baiardi P. Cough peak flows: standard values for children and adolescents. *Am J Phys Med Rehabil.* 2008;87(6):461–7. <https://dx.doi.org/10.1097/PHM.0b013e318174e4c7>
25. Hov B, Andersen T, Toussaint M, Fondenes O, Carlsen KCL, Hovland V. Optimizing expiratory flows during mechanical cough in a pediatric neuromuscular lung model. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(2):433–40. <https://dx.doi.org/10.1002/ppul.24606>

